

ORSAY

Série A

N° d'ordre : A O 1304

271

Sujet de la Thèse : *"Contribution à l'étude de diterpènes tricycliques"*

ARTICLE PRINCIPAL

recouvrant en partie la Thèse de Doctorat ès-Sciences Physiques, enregistrée
au C.N.R.S. sous le Numéro A O 1304 de

NGUYEN TRONG ANH

Soutenue le 19 Juin 1967 à la Faculté des Sciences d'Orsay devant le
Jury :

M.M.

S. DAVID

Président

M. FETIZON

Examineurs

M. VILKAS

Digitized by the Internet Archive
in 2026



https://archive.org/details/IA41549028_0044

III. — Influence des liaisons éthyléniques sur la fragmentation des diterpènes (*),

par Henri E. AUDIER, Sonia BORY, Marcel FÉTIZON et Nguyen-Trong ANH.

(Institut de Chimie des Substances Naturelles, C.N.R.S, Gif-sur-Yvette, Essonne,
et Laboratoire de Stéréochimie, Faculté des Sciences, Orsay, Essonne.)

(Manuscrit reçu le 23.5.66.)

Les spectres de masse d'une cinquantaine de dérivés diterpéniques tricycliques éthyléniques ont été déterminés. L'influence de la liaison éthylénique sur la fragmentation des diterpènes est étudiée.

D'une manière générale, il est difficile de localiser une liaison éthylénique sur une chaîne aliphatique par spectrométrie de masse (2), sauf par introduction de groupe fonctionnel (3).

Au contraire, dans le cas des systèmes polycycliques, la liaison éthylénique a parfois une influence déterminante sur la fragmentation.

C'est notamment le cas des triterpènes pentacycliques (4, 5).

En série diterpénique, la position de la double liaison de l'iso agathate de méthyle **22 b** et de certains de ses dérivés a pu être confirmée par spectrométrie de masse (6).

Il était naturel de généraliser cette étude, et d'examiner l'influence d'une liaison éthylénique sur la fragmentation d'un diterpène quelconque. Effectivement, il arrive que la liaison éthylénique joue un rôle considérable sur la fragmentation d'un diterpène bi- ou tricyclique.

Ainsi, ENZELL et RYHAGE (7), en se bornant aux diterpènes bicycliques des types **1** et **2**, ont pu expliquer certains des aspects de cette influence.

Le présent travail a pour but de compléter celui de ENZELL et RYHAGE, de le généraliser aux autres positions de la double liaison, en série bicyclique, et de l'étendre à la série tricyclique.

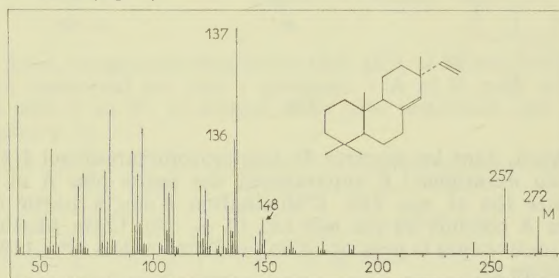
Liaisons éthyléniques $\Delta^{8(14)}$.

Les diterpènes possédant une liaison éthylénique $\Delta^{8(14)}$ se fragmentent en donnant des ions dont la formation découle de la rupture des liaisons $C_9 - C_{10}$ et $C_6 - C_7$ (8) avec transfert d'un ou deux hydrogènes. Les pics correspondants sont en général les plus intenses dans la région des masses supérieures à 100.

Ainsi, le spectre du sandaracopimaradiène **3 a** comporte un grand pic à m/e 137 (pic A, pic de base, spectre 1).

Comme l'a suggéré BIEMANN (9) la fragmentation

commence sans doute par une rupture de la liaison $C_9 - C_{10}$, et se poursuit par un transfert circulaire conduisant à la coupure de la liaison $C_6 - C_7$ avec migration de l'hydrogène en 5 (fig. 1).



Spectre 1.

On observe une fragmentation similaire dans les diterpènes bicycliques tels que **1** (7).

Il est remarquable que, quand l'énergie des électrons ionisants diminue, le pic A, m/e 137, s'efface progressivement au profit du pic B, m/e 136, formé par transfert de deux hydrogènes. Le mécanisme représenté peut être

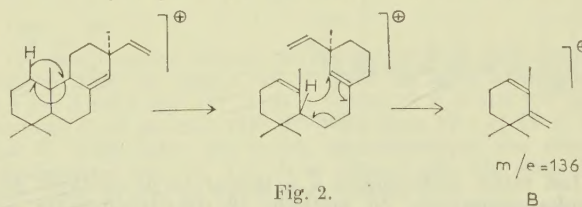


Fig. 2.

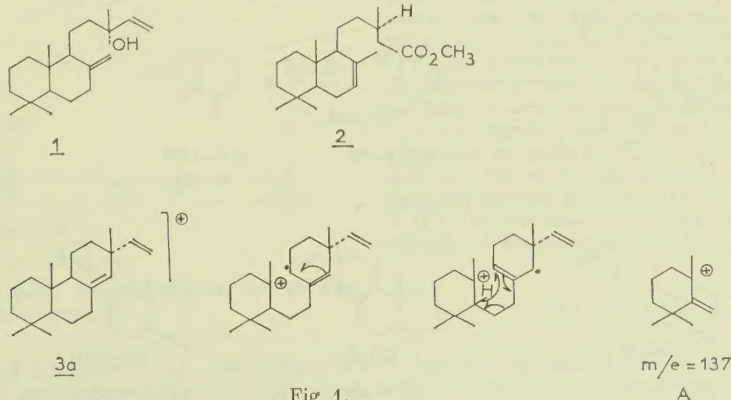


Fig. 1.

(*) L'article cité en réf. 16 est le deuxième mémoire de cette série.

Substituants dans le cycle A.

S'il existe un groupe hydroxyle, ou acétyle, en position 3, le pic de base se situe à m/e 135.

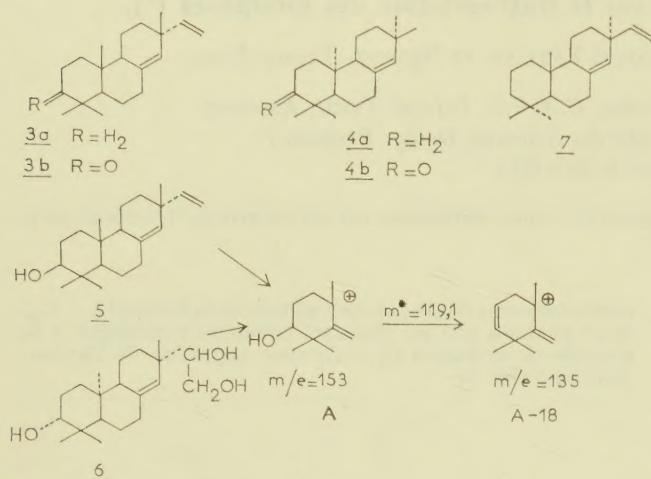
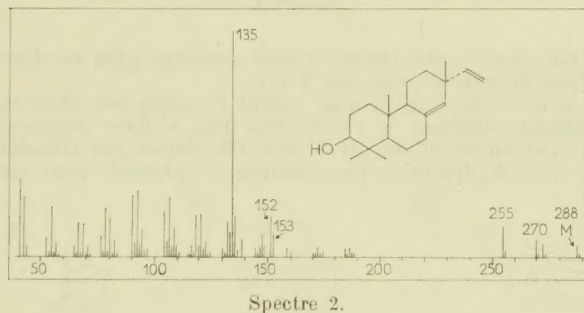


Fig. 3.

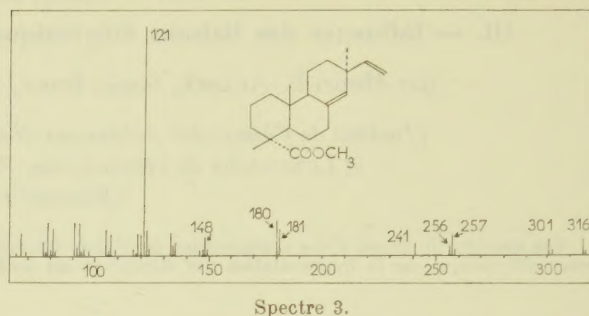
Ainsi, dans les spectres du sandaracopimaradiénol-3 β 5 et du darutigénol 6 apparaissent des petits pics A et B à m/e 153 et m/e 152. L'élimination d'eau à partir de l'ion A conduit au pic m/e 135 (A - 18). Cette filiation est prouvée par la présence d'un pic métastable à $m^* = 119,1$ (spectre 2).



Les esters méthyliques 4 α (pimarate de méthyle 8b, sandaracopimarate de méthyle 10 dihydropimarate de méthyle 11) fournissent des ions A et B à m/e 181 et 180.

L'ion A perd le groupe COOCH₃ et un hydrogène en

donnant l'ion A - 60, comme le prouve un pic métastable à $m^* = 80,8$ (spectre 3).



Le cas des acides 4 α est plus complexe. Les pics A et B apparaissent effectivement à m/e 167 et m/e 166. Le pic m/e 121, (pic de base) pourrait être interprété par la perte simultanée d'un hydrogène et du groupe acide, par analogie avec ce qui se passe avec les esters méthyliques.

Une partie des ions m/e 121 provient effectivement d'une telle fragmentation : on trouve un pic métastable à $m^* = 88$ (calculé 87,5).

ENZELL et RYHAGE ont proposé deux séquences possibles qui expliqueraient cette fragmentation en série bicyclique (7).

Les mêmes pics accompagnés des pics métastables correspondants ont été trouvés en série tricyclique.

L'ion A fournirait un ion A-28, soit par perte d'oxyde de carbone (séquence α fig. 5) soit par perte d'éthylène

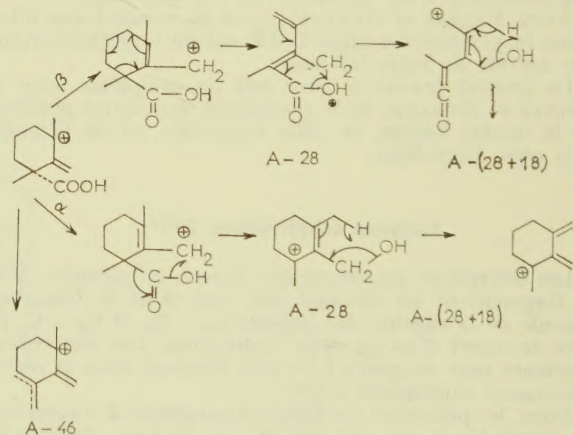


Fig. 25.

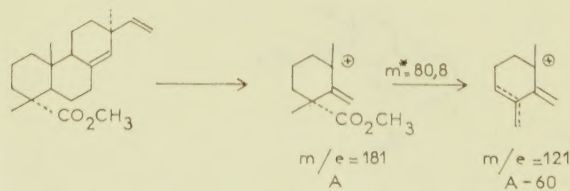
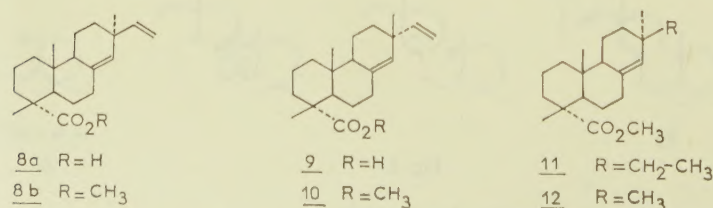


FIGURE 4



(séquence β , fig. 5). Il existe en effet un pic métastable à $m^* = 116$ (calculé pour $167 \rightarrow 139 : 115,7$).

L'ion m/e 139 conduirait par perte d'une molécule d'eau à l'ion m/e 121 ($A - 28 - 18$) comme l'atteste un pic métastable à $m^* = 105$ (calculé $105,3$ pour $139 \rightarrow 121$).

La séquence α est seule en accord avec les résultats de haute résolution : l'ion m/e 139 a pour formule brute $C_9H_{15}O$, et l'ion m/e 121, C_9H_{13} .

On pourrait s'attendre à observer un pic A, m/e 151, dans le spectre de masse d'un céto-3 diterpène : il n'existe cependant aucun pic notable à cet endroit.

Le pic de base est à m/e 123 dans le dérivé **4b**. Dans le dérivé **3b** il apparaît un grand pic à m/e 135 qui devient le pic de base à 15 eV (ion A', fig. 6). Le mécanisme probable de cette fragmentation est analogue à celui qui explique la formation de l'ion A, mais la charge, pour une raison obscure, serait cette fois localisée dans le ci-devant cycle C.

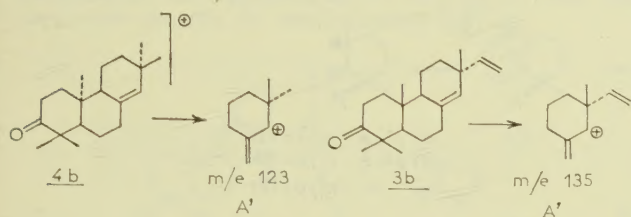


Fig. 6.

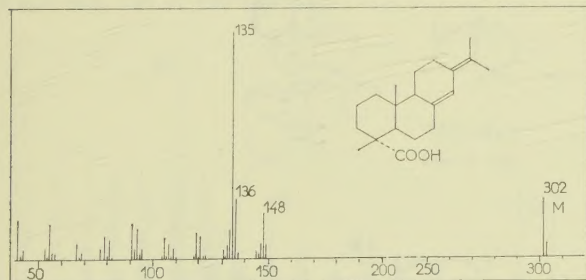
Une influence lointaine du carbonyle sur la fragmentation rétro-Diels-Alder des triterpènes pentacycliques a été signalée par SHANNON (13).

Substituants dans le cycle C.

La présence de substituants sur le cycle C peut également beaucoup modifier la fragmentation.

Ainsi, quand une seconde liaison éthylénique est conjuguée avec la liaison $\Delta^{8(14)}$, (acide néoabiétique **13a**, acide lévopimarique **14a**, et les esters méthyliques correspondants) les pics A et B disparaissent totalement au profit des pics A' et B', formés par des mécanismes similaires mais où la charge demeure localisée du côté du cycle C.

Ainsi, le spectre de l'acide néoabiétique présente un grand pic à m/e 135 (pic A') et un pic plus faible à m/e 136 (pic B'). Là encore, l'intensité du pic B' s'accroît considérablement en basse tension spectre 4.



Spectre 4.

De la même façon, l'acide lévopimarique donne des ions A' et B' de structures similaires.

Un groupe hydroxy ou acétoxy en 12, susceptible de créer une double liaison supplémentaire, bien que non conjuguée, dans le cycle C, conduisent à des résultats voisins.

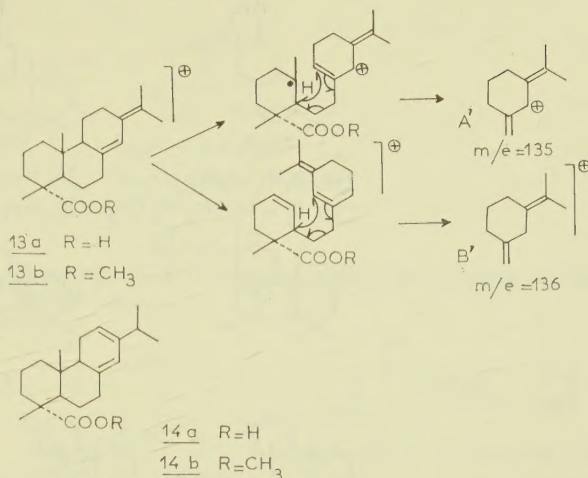
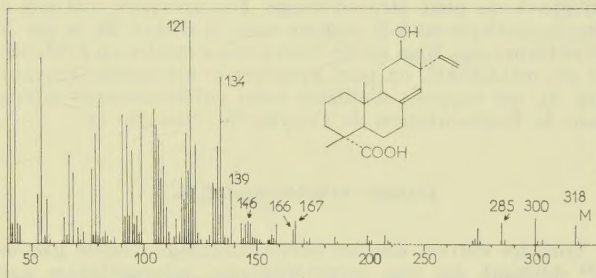


Fig. 7.

Ainsi, les spectres des dérivés **15a**, **15b**, et **16** comportent non seulement les pics « normaux » A et B mais aussi les pics A' et B', ce dernier étant plus important que A' (spectre 5).



Spectre 5.

Si une fonction cétone est conjuguée avec une double liaison $\Delta^{8(14)}$ les ions A et B' sont les plus abondants. Le pic A est à m/e 137, dans le dérivé **17a**, à m/e 181 (qui conduit à un pic m/e 121, $A - 60$) dans **17c** et **17b**. Le pic B' n'est autre que le pic caractéristique des céto-3 Δ^4 -stéroïdes (10, 11, 12). Il se situe à m/e 110 dans les composés **17a** et **17b** et à m/e 152 dans **17c**.

Dans le céto-12 dihydropimarate de méthyle **18**, le groupe cétonique n'est pas conjugué avec la liaison éthylénique $\Delta^{8(14)}$: il n'amène que des perturbations mineures dans le spectre qui ressemble beaucoup à celui des dérivés pimariques. On trouve des pics A, $A - 60$ et B, mais pratiquement pas de pics A' et B'.

Enfin, à côté des pics A, B, A' et B' on observe la plupart du temps un petit pic faible, mais remarquable, puisqu'il est pair, et qui subsiste en basse tension (pic C). Il est à m/e 148 dans le pimaradiène **7** à m/e 150 dans le dihydropimarate de méthyle **11**, à m/e 136 dans le dérivé norpimarique **12** ou le nordarutène **4a**, et enfin à m/e 146 dans les dérivés **13**, **14** et **15**.

Il se forme sans doute par isomérisation de la double liaison, et fragmentation rétro-Diels-Alder (fig. 8).

Δ^{13} méthyl-8 β podocarpènes.

Les dérivés **19a** et **19b** se fragmentent en donnant le pic A à m/e 137 et 121 respectivement. Comme l'isomérisation de la double liaison en $\Delta^{8(14)}$ est impossible, à cause du méthyle 8 β , le mécanisme usuel de formation

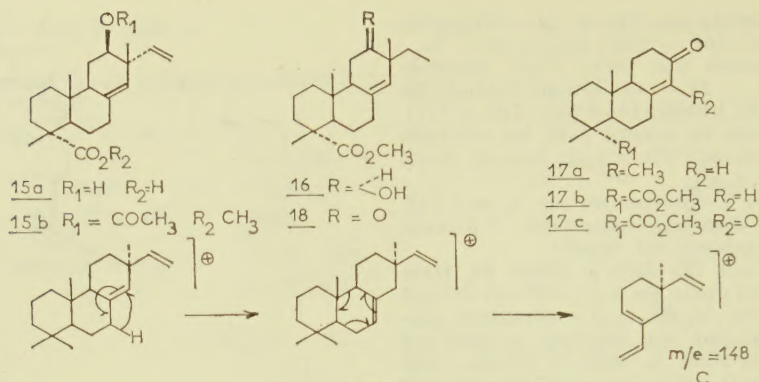


Fig. 8.

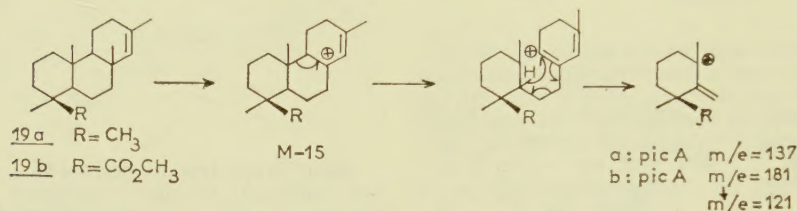


Fig. 9.

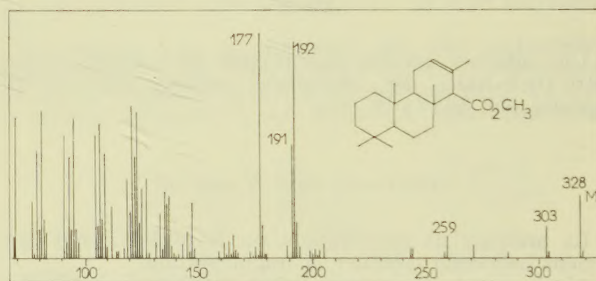
du pic A ne peut être envisagé. D'autre part, s'il n'y a pas de méthyle en 8β , comme dans le dérivé **20**, le pic A ne se forme pas. Bien qu'on n'ait pas pu mettre en évidence de pic métastable, on peut proposer le mécanisme suivant (fig. 9), qui rappelle d'ailleurs celui antérieurement admis pour la fragmentation de l'oxyde de manoylé (1).

Liaison éthylénique Δ^{12} .

Tous les dérivés étudiés comportant une double liaison Δ^{12} donnent des pics caractéristiques interprétables par une fragmentation rétro-Diels-Alder. La charge positive reste généralement sur le fragment monoéthylénique (6).

Ainsi, les dérivés **21a**, **21b** et **21c** présentent un pic important à m/e 192 (pic D). La perte d'un méthyle à partir de cet ion conduit au pic m/e 177 (pic D - 15) (spectre 6).

De même, les dérivés **22a** et **22b** présentent un grand pic D à m/e 236, explicable par le même mécanisme. Cet ion, par perte du groupe carbométhoxy en 4 avec ou sans



transfert d'hydrogène, fournit les ions m/e 177 et m/e 176.

A côté du pic D, dû à la fragmentation rétro Diels-Alder, on trouve un pic plus faible, correspondant à la rupture des mêmes liaisons, mais avec transfert d'un hydrogène. Un tel pic E, déjà rencontré en série tripéternique pentacyclique (5) ou tétracyclique (14) se retrouve dans les dérivés saturés.

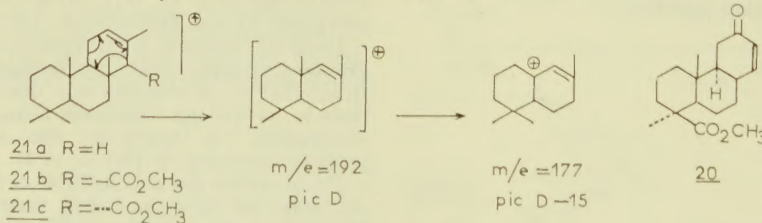


Fig. 24.

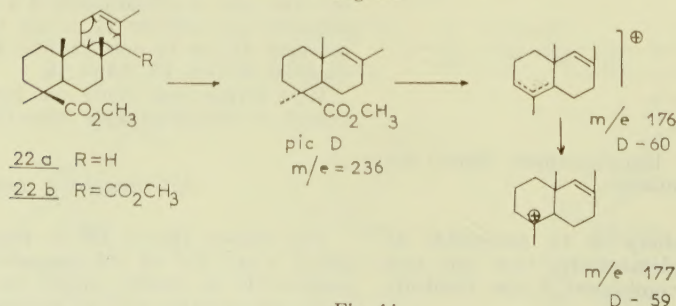


Fig. 11.

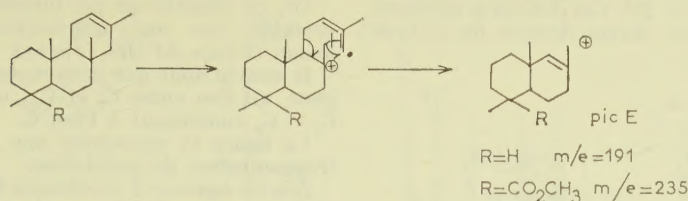


Fig. 12.

Il se situe à m/e 191 dans les composés **21a**, **21b** et **21c** et à m/e 235 dans les composés **22a** et **22b**.

Le spectre du vouacapénate de méthyle **23a** ou du vinhaticoate de méthyle **23b** présente un très grand pic à m/e 108. Ce pic est là encore dû à une fragmentation rétro-Diels-Alder, mais la charge est restée du côté de l'hétérocycle. La fragmentation de ce composé peut être rapprochée de celle du menthofuranne **24** (15).

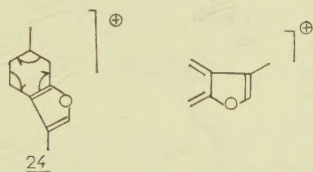
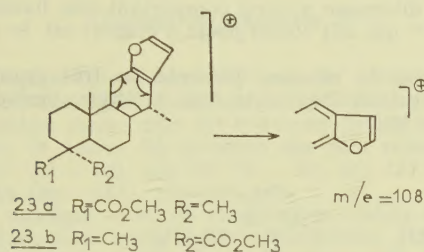
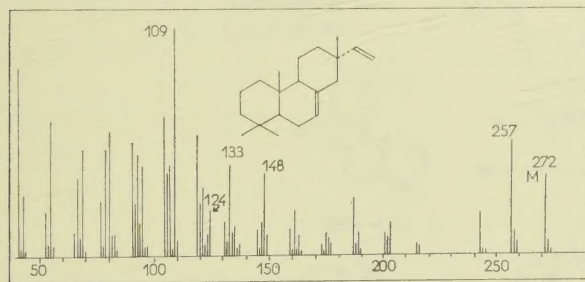


Fig. 13.

Liaisons éthyléniques Δ⁷.

Une double liaison de ce type oriente franchement la fragmentation il y a rupture des liaisons C₉-C₁₀ et C₅-C₆. Cette fragmentation peut être représentée par une coupure rétro-Diels-Alder.

Ainsi, l'isopimaradiène **25a** fournit des pics importants à m/e 148, 133 et 109 (fig. 14).



Spectre 7.

Tous ces ions, très facilement repérable dans les spectres des dérivés **25a** et **25b** le sont beaucoup moins dans ceux des composés **25c** et **25d**. L'acide ou l'ester isopimarique fournissent en effet des spectres assez confus; c'est également ce qui se produit pour celui de l'acide abiétique **26**.

Toutefois, l'ion C demeure visible, notamment en basse tension.

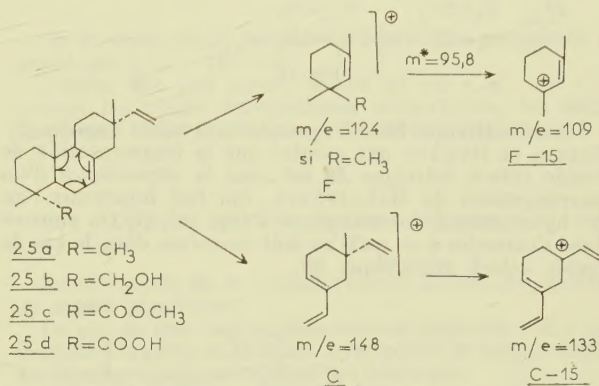
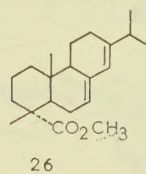


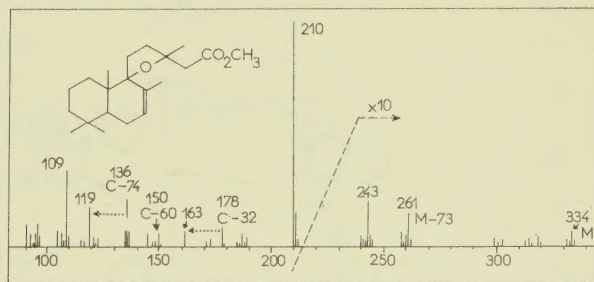
Fig. 14.



La fragmentation des dérivés grindéliques est par contre très nette (**27a**, **27b** et **27c**).

L'ion F - 15 se retrouve dans tous les dérivés à m/e 109. La position du pic C dépend évidemment de la nature des substituants.

Le grindélate de méthyle **27a** par exemple donne un très grand pic à m/e 210 (ion C). Les pics m/e 178 (C - 32), m/e 150 (C - 60) 35 m/e 136 (C - 74) correspondent respectivement à la perte de CH₃OH, d'acide acétique, ou une fragmentation de McLafferty.

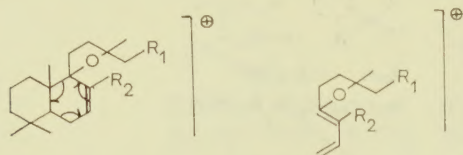


Spectre 8.

Ces pics sont déplacés de 14 unités de masse dans le spectre de l'acide grindélique **27b**.

Le pic C du grindéline **27c** est à m/e 182. L'ion C perd facilement un méthyle, ou surtout un éthyle, en raison de la proximité de l'oxygène conduisant aux ions m/e

167 (C - 15) et m/e 153 (C - 29). Ces dernières coupures ont été déjà observées dans divers dérivés de l'oxyde de manoylé (1).



27 a	$R_1 = \text{CO}_2\text{CH}_3$	$R_2 = \text{CH}_3$
27 b	$R_1 = \text{CO}_2\text{H}$	$R_2 = \text{CH}_3$
27 c	$R_1 = \text{CH}_3$	$R_2 = \text{CH}_3$
27 d	$R_1 = \text{CO}_2\text{CH}_3$	$R_2 = \text{CO}_2\text{CH}_3$

pic C

Fig. 14.

L'acide cativique **28** se fragmente de la même manière (7). ENZELL et RYHAGE ont montré que la fragmentation de l'acide céto-6 cativique **29** est sous la dépendance d'un réarrangement de McLAFFERTY, qui fait intervenir l'un des hydrogènes d'un méthyle en 4 (fig. 16). (7) On pouvait donc s'attendre à ce qu'il en soit de même dans le cas de l'acide céto-6 grindélique **30**.

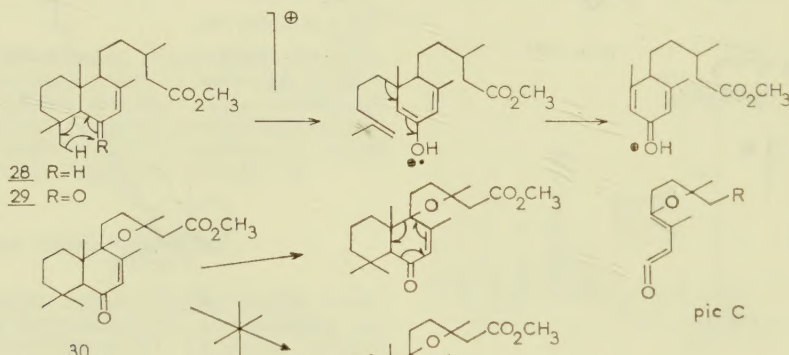


Fig. 16.

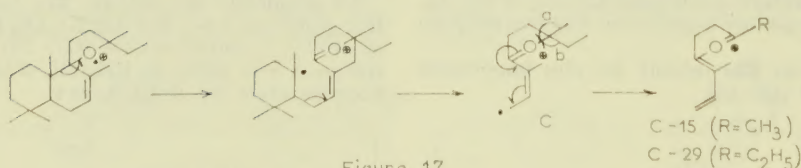


Figure 17

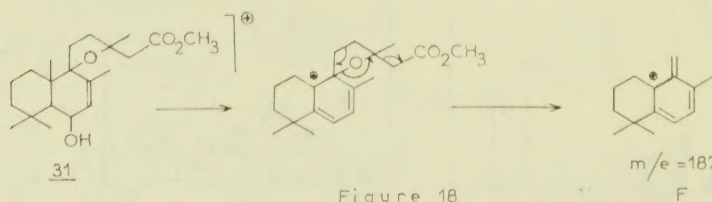


Figure 18

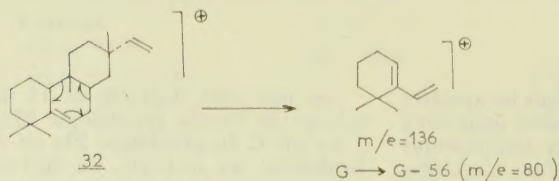


Figure 19

Or, on observe un pic intense à m/e 224 (pic C) interprétable par une fragmentation rétro-Diels-Alder et aucun clivage de McLAFFERTY (fig. 16).

Il semble donc que la rupture initiale, induite par l'oxygène, ait lieu entre C_9 et C_{10} , une homolyse de la liaison $C_5 - C_6$ conduisant à l'ion C.

La figure 17 représente une formulation possible de la fragmentation du grindélique.

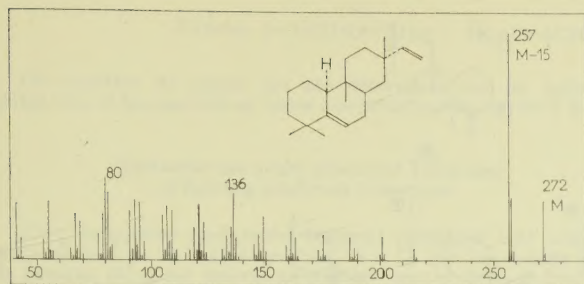
L'acide hydroxy-6 grindélique **31**, se comporte d'une façon différente.

L'ion moléculaire perd très facilement une molécule d'eau en donnant l'ion M-18 qui ne peut subir la dégradation usuelle : il se forme un seul pic à m/e 187. Le mécanisme représenté figure 18 en donne une explication plausible.

Liaison éthylénique $\Delta^{5(6)}$.

Le seul diterpène naturel comportant une liaison éthylénique $\Delta^{5(6)}$ qui soit connu jusqu'à présent est le rimuène **32**.

Le spectre du rimuène présente un très grand pic à M-15; il est dû à la perte d'un méthyle, probablement en 4 ou en 13.



Spectre 9.

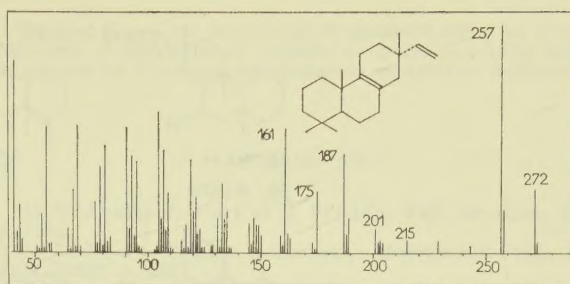
Le spectre présente également un pic remarquable à m/e 136, dû à une fragmentation rétro-Diels-Alder dans le cycle B (fig. 19).

Liaisons éthyleniques $\Delta^{8(9)}$.

La liaison éthylenique $\Delta^{8(9)}$ joue le même rôle sur la fragmentation des diterpènes tricycliques qu'un noyau aromatique, mais l'effet est beaucoup moins net.

Ainsi, le dérivé **33** présente des pics remarquables à m/e 257 ($M - 15$), m/e 187 ($M - 85$), m/e 175 ($M - 97$) et m/e 161 ($M - 111$). (Spectre 10).

Par analogie avec les mécanismes établis dans le cas des diterpènes tricycliques aromatiques (16) on peut admettre les mécanismes de fragmentation schématisés figure 20.



Spectre 10.

De la même façon, les dérivés **34a** et **35a** présentent un grand pic à $M - 15 - 60$.

L'acide **35b** par contre, donne un pic à $M - 15 - 46$, comme les acides diterpéniques aromatiques, les autres fragments étant peu intenses, et non utilisables.

Liaisons éthyleniques dans le cycle A.

Le dévadarol **36** et l'allodévarol **37** ont des spectres de masse identiques.

Le pic de très loin le plus intense apparaît à $M - 61$: il est dû à la perte de la chaîne hydroxylée, le comportement du darutigénol **6** par exemple est identique.

De la même manière, l'hydroxy-7 dévadarol **38** présente un grand pic à $M - 18 - 61$.

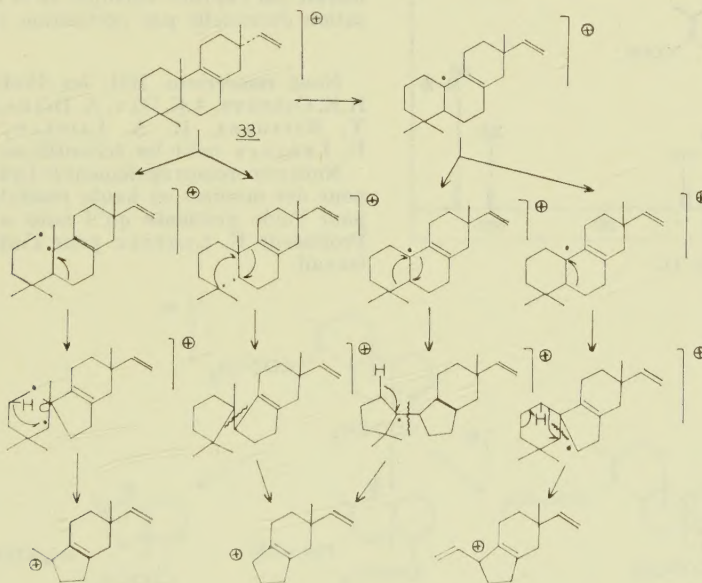


Fig. 20.

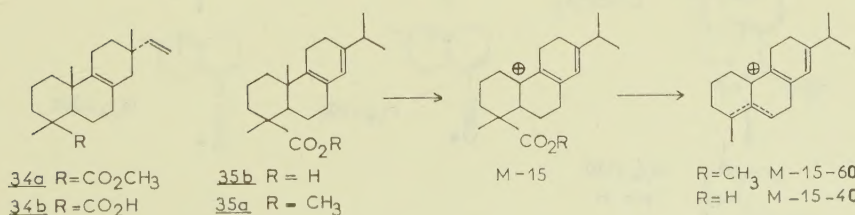
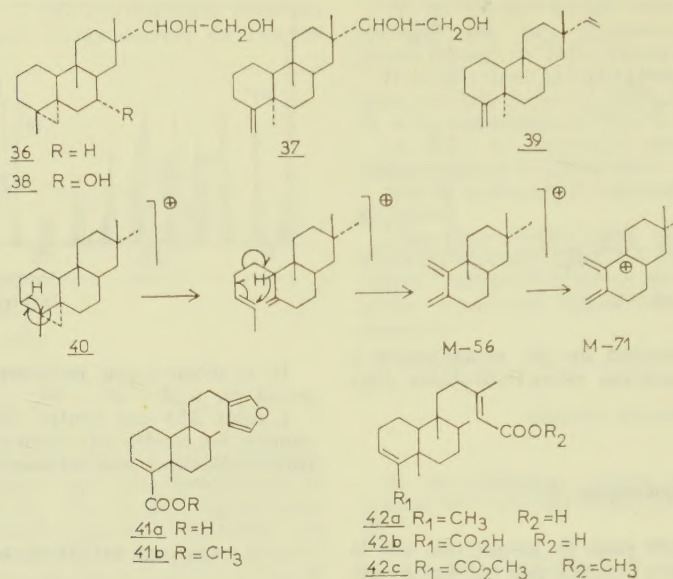
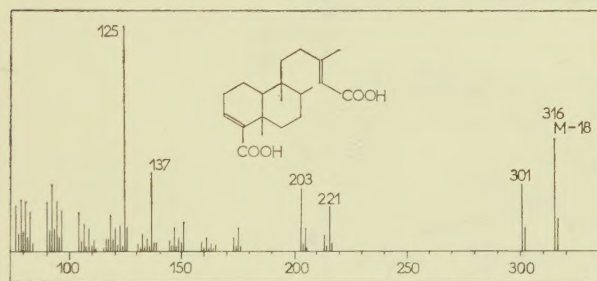


Fig. 21.



Dans tous les cas, on observe un pic relativement intense à $M - 56$, ce pic est le pic de base dans le spectre du dolabradiène **39** ou de l'hydrocarbure **40**. Il correspond à l'élimination d'une partie du cycle A (fig. 22).

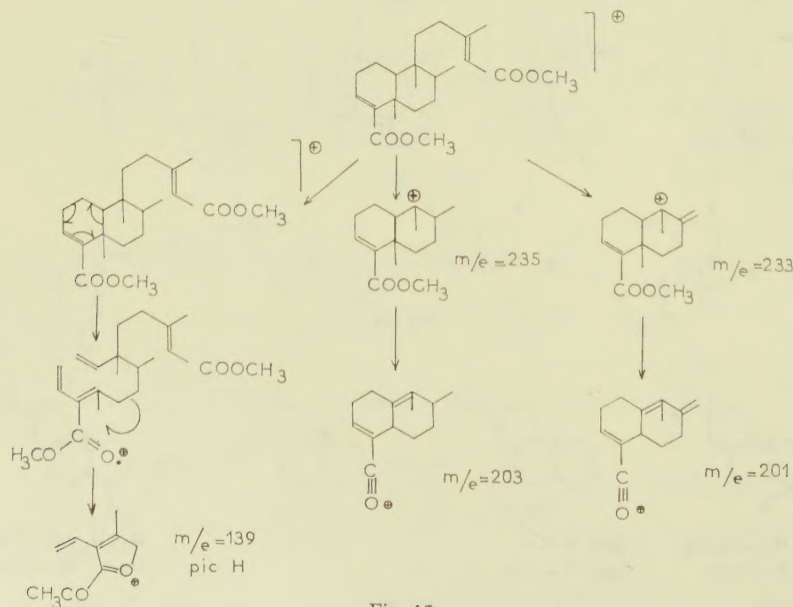


Les composés **41b** et **42c** présentent un très grand pic. Ce pic apparaît à $m/e = 125$ dans les acides libres correspondants **41a** et **42b**. Il n'apparaît pas distinctement dans les composés non-oxydés en 4 (**42a**).

On peut penser que la fragmentation débute par un rétro-Diels dans le cycle A. L'ion caractéristique se formerait par rupture allylique de la liaison $C_6 - C_7$ et stabilisation éventuelle par cyclisation (fig. 23).

Nous remercions MM. les Professeurs M. BELARDINI, R.E. CORBETT, A.C. DAY, A. DIARA, Sukh DEV, M. GOLFIER, Y. KITAHARA, R. A. LAIDLAW, R. V. LAWRENCE et E. LEDERER pour les échantillons de diterpènes.

Nous remercions également le Dr B. DAS et le Dr W. VETTER pour des mesures en haute résolution, et M. P. VARENNE pour l'aide précieuse qu'il nous a apportée, ainsi que le Professeur E. LEDERER pour l'intérêt qu'il a porté à ce travail.



PARTIE EXPÉRIMENTALE.

Les spectres de masse ont été déterminés sur un appareil Altas CH₄ et les spectres en haute résolution sur un appareil MS 9.

*Extraction des acides sandaraco pimarique
et hydroxy sandaraco pimarique.*

375 g de gomme sandaracque finement pulvérisée sont extraits au pentane dans un Soxhlet pendant 30 h. La fraction soluble dans le pentane (53 g) est séparée en fraction neutre (21 g) et fraction acide (32 g) par extraction avec de la soude N/5.

66 g d'acides bruts sont traités par le diazométhane pendant une nuit à température ordinaire. On détruit à l'acide acétique l'excès de diazométhane, lave au carbonate de sodium, à l'eau, sèche, évapore. On obtient 59 g d'esters qui sont chromatographiés sur 1 300 g d'alumine (activée par chauffage à 140° pendant 3 jours). L'éther de pétrole élue 31,5 g d'un mélange de communat et de sandaraco-pimarate de méthyle (fraction A) puis 6 g d'acétoxy-12 sandaraco pimarate de méthyle (fraction B). Un mélange d'éther de pétrole-éther (4/1) élue 10,5 g d'esters hydroxylés (fraction C).

Fraction A. — La fraction A (31,5 g) est traitée par 200 cm³ de potasse alcoolique pendant 33 h au bain-marie. La fraction saponifiée (12,5 g) est de l'acide sandaraco pimarique presque pur qu'on recristallise dans le pentane. La fraction non saponifiable fournit, après chromatographie sur couche mince (alumine au morin) 14,5 g de communat de méthyle qu'on recristallise dans un mélange d'éther-méthanol.

Fraction B. — Recristallisé (pentane) l'ester fond à 102-103°. Il est identifié par saponification puis comparaison avec l'acide hydroxy-12 β sandaraco pimarique.

Fraction C. — C'est un mélange de plusieurs corps. La chromatographie en couche mince (alumine au morin — CH₂Cl₂) permet de séparer 3 g d'hydroxy-12 β sandaraco pimarate de méthyle.

BIBLIOGRAPHIE.

- (1) H. AUDIER, S. BORY et M. FÉTIZON, *Bull. Soc. chim.*, 1964, p. 1381.
- (2) K. BIEMANN, *Mass spectrometry*, McGraw Hill-Publ., New York, 1962, p. 83.
- (3) H. AUDIER, S. BORY, M. FÉTIZON, P. LONGEVIALLE et R. TOUBIANA, *Bull. Soc. chim.*, 1964, p. 3034.
- (4) C. DJERASSI, J. M. WILSON et H. BUDZIEWICZ, *Tetrahedron Letters*, 1963, **19**, 211.
- (5) H. BUDZIEWICZ, J. M. WILSON et C. DJERASSI, *J. amer. chem. Soc.*, 1963, p. 3688.
- (6) S. BORY, M. FÉTIZON et P. LASZLO, *Bull. Soc. chim.*, 1963, p. 2310.
- (7) C. R. ENEZLL et R. RYHAGE, *Arkiv. Kemi*, 1965, **23**, 367.
- (8) M. FÉTIZON et M. GOLFIER, *Bull. Soc. chim.*, 1963, p. 167.
- (9) K. BIEMANN, *Mass Spectrometry*, McGraw Hill, Publ., New York, 1962, p. 337.
- (10) M. J. DURAZO, *Thèse*, Paris, 1963.
- (11) H. AUDIER, M. FÉTIZON et W. VETTER, *Bull. Soc. chim.*, 1964, p. 415.
- (12) R. H. SHAPIRO et C. DJERASSI, *J. amer. chem. Soc.*, 1964, **86**, 2832.
- (13) J. S. SHANNON, *Austral. J. Chem.*, 1963, **16**, 683.
- (14) H. AUDIER résultats non publiés.
- (15) K. BIEMANN, *Mass Spectrometry*, McGraw-Hill, Publ., New York, 1962, p. 106.
- (16) H. AUDIER, S. BORY, G. DEFAYE, M. FÉTIZON et G. MOREAU, *Bull. Soc. chim.*, 1966 p. 3181.

Imprimé avec le périodique *Bulletin de la Société chimique de France*
Autorisation S. 7. Dépôt légal : N° 3917, 4^e trimestre 1966
MASSON et C^{ie} éditeurs, Paris.
